

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchungen zur Plasmaproteinbindung von Azapropazon bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Zahnmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt von

Klaus-Jürgen Blanck

aus Berlin

Mainz 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552618_0006

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchungen zur Plasmaproteinbindung von Azapropazon bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Zahnmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt von

Klaus-Jürgen Blanck

aus Berlin

Mainz 1979



Fachbereichsdekan: Professor Dr. G. Mann

1. Gutachter: Professor Dr. E. Jähnchen

2. Gutachter: Professor Dr. U. Wollert

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. MATERIAL UND METHODE	2
1. Versuchspersonen	2
2. Bestimmung der Plasmaproteinbindung	2
3. Bindung von Azapropazon an Humanalbumin	4
4. Einfluß von 7-OH-Azapropazon auf die Plasmaprotein- bindung von Azapropazon	4
C. ERGEBNISSE	5
1. Plasmaproteinbindung von Azapropazon bei gesunden Versuchspersonen	5
2. Bindung von Azapropazon an Humanalbumin	5
3. Einfluß der Azapropazonkonzentration und Plasmaverdünnung auf die Bindung von Azapropazon	10
4. Einfluß von 7-OH-Azapropazon auf die Bindung von Azapropazon	10
5. Einfluß von Nieren- und Lebererkrankungen auf die Bindung von Azapropazon	10
D. DISKUSSION	15
Tabellen	21
E. ZUSAMMENFASSUNG	31
F. LITERATURVERZEICHNIS	33
Lebenslauf	

A. EINLEITUNG

Azapropazon ist ein nicht-steroidales Antirheumatikum. Von anderen nicht-steroidalen Antirheumatika ist bekannt, daß sie im Blut zu einem hohen Ausmaß an Plasmaproteine gebunden werden (MEYER und GUTTMAN, 1968; JUSKO und GRETCH, 1976; VALLNER, 1977).

Es ist generell akzeptiert, daß nur der freie, ungebundene Anteil eines Pharmakons in das Gewebe permeieren kann. Somit wird sowohl die Wirksamkeit als auch die Ausscheidungsgeschwindigkeit eines Pharmakons wesentlich von dem Ausmaß der Plasmaproteinbindung mitbestimmt (BRODIE, 1965).

Es ist weiterhin bekannt, daß Erkrankungen der Eliminationsorgane (Leber, Nieren) mit einer Änderung der Plasmaproteinbindung von Pharmaka einhergehen kann (REIDENBERG, 1976; BLASCHKE, 1977; TILLEMENT et al., 1978).

Die Interpretation des Plasmaspiegels eines Arzneimittels wird bedeutungslos, wenn solche Änderungen in der Plasmaproteinbindung nicht in Betracht gezogen werden (GUGLER et al., 1975).

In der vorliegenden Arbeit sollte zunächst das Ausmaß der Bindung von Azapropazon im Plasma gesunder Versuchspersonen ermittelt werden. Da Albumin in erster Linie für die Plasmaproteinbindung von Pharmaka verantwortlich ist, wurde darüberhinaus die Bindung von Azapropazon an reinem Humanalbumin charakterisiert.

Da rheumatische Erkrankungen per se mit Funktionsstörungen von Leber und Niere einhergehen können, und andererseits solche Funktionsstörungen auch unabhängig von der Grundkrankheit bei den mit Azapropazon zu behandelnden Patienten vorliegen können, erschien es bedeutsam den Einfluß von Leber- und Nierenerkrankungen auf die Plasmaproteinbindung von Azapropazon zu untersuchen.

B. MATERIAL UND METHODE

1. Versuchspersonen

Die Untersuchungen wurden an 24 stationären Patienten mit Nieren- und 19 Patienten mit Lebererkrankungen unterschiedlicher Genese durchgeführt. Das Alter und Geschlecht der Patienten sowie die klinischen Diagnosen sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

In dieser Tabelle ist außerdem die Medikation während des stationären Aufenthaltes angegeben. Die Ätiologie der Erkrankungen war bei den meisten Patienten zum Zeitpunkt dieser Untersuchungen noch nicht abgeklärt. Als Kontrollkollektiv dienten 37 gesunde Freiwillige (12 weibliche und 25 männliche im Alter zwischen 18 und 62 Jahren).

Diese Probanden nahmen außer oralen Kontrazeptiva (3 Probanden) keine Arzneimittel ein. Den Versuchspersonen wurden 20 ml Blut aus der Cubitalvene entnommen. Das Blut wurde heparinisiert und zentrifugiert. Anschließend wurde das Plasma abgehoben und bei $+4^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Zur Messung der Proteinbindung wurde Plasma verwendet, welches nicht länger als 8 Stunden aufbewahrt worden war.

2. Bestimmung der Plasmaproteinbindung

Die Messung der Proteinbindung erfolgte mit Hilfe der Gleichgewichtsdialyse. Es wurden Plexiglaszellen von 1 ml Inhalt verwendet, die durch eine Dialysemembran (Union Carbide Corp., Chicago, Ill.) voneinander separiert waren. Hierbei wurden 0,9 ml natives Plasma gegen das gleiche Volumen einer azapropazonhaltigen Phosphatpuffer-Lösung (0,15 M, pH 7,4) für

16 Stunden bei 37°C dialysiert. Die frisch angesetzte Pufferlösung enthielt jeweils ^{14}C -Azapropazon (spezifische Aktivität: 0,5 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$) in einer Konzentration von 75 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Nach der beendeten Dialyse wurden jeweils 0,1 ml der Proteinlösung und 0,5 ml der Pufferlösung entnommen, und die Radioaktivität wurde im Szintillationsspektrophotometer (Liquid Scintillation Spectrometer, Packard Tri Carb, Modell 3380) gemessen. Die Zählausbeute lag bei 89%.

Die Proteinbindung wurde wie folgt ermittelt:

$$\frac{\text{Cpm}_{\text{plasma}} - \text{Cpm}_{\text{puffer}}}{\text{Cpm}_{\text{plasma}}} \times 100 = \% \text{ gebundener Anteil}$$

Um auszuschließen, daß bei direkter Zählung im Plasma und Puffer Zerfallsprodukte von Azapropazon die Meßergebnisse beeinflussen, wurden 3 Dialyseproben dünn-schichtchromatographisch bestimmt. Hierzu wurden nach der Dialyse sowohl die Plasma- als auch die entsprechenden Pufferproben mit Methanol extrahiert und auf Dünnschichtfolien (Polygram Sil G/UV₂₅₄ der Firma Machery-Nagel & Co) aufgetragen. Die Folien wurden in Chloroform, Methanol, Wasser (75:24:1) entwickelt. Anschließend wurden diese Folien in 1 cm breite Streifen quer zur Laufrichtung zerschnitten und die Radioaktivität in diesen Zonen gemessen. Mehr als 97% der auf der Folie gemessenen Aktivität befand sich in der Zone des Azapropazons (R_f -Wert = 0,77).

Die durch direkte Messung ermittelte Proteinbindung war mit der nach Chromatographie gemessenen Proteinbindung identisch.

3. Bindung von Azapropazon an Humanalbumin

Die Bindung an Humanalbumin (reinst, lyophilisiert, elektrophoretischer Reinheitsgrad 100%, Behring Werke AG, Marburg/Lahn, Batch No. 5741 D) wurde bei unterschiedlichen Albuminkonzentrationen gemessen (0.1; 0.25; 0.5; 0.75; 1.0; 1.25; 1.5; 2.0; 2.5; 3.0; 3.5; 4.0; 5.0 g/100 ml) und die Werte anhand der Darstellung von SCATCHARD (1949) ausgewertet: Hierbei wird der Quotient aus spezifischem Bindungsvermögen ($\bar{r}$) und freier Konzentration (C_f) gegen C_f aufgetragen. Die Assoziationskonstante k kann man aus dem Schnittpunkt der Bindungsgeraden mit der Ordinate und die Anzahl n der Bindungsstellen pro Albuminmolekül aus dem Abszissenschnittpunkt ermitteln. Die graphische Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach der Methode von PENNOCK (1973).

4. Einfluß von 7-OH-Azapropazon auf die Plasmaproteinbindung von Azapropazon

Diese Untersuchungen wurden im Plasma von 3 gesunden Versuchspersonen durchgeführt. Diese Plasmaproben wurden jeweils in 3 Portionen aufgeteilt. Der ersten Portion wurde nur ^{14}C -Azapropazon in einer Konzentration von 75 $\mu\text{g/ml}$ zugesetzt. Den beiden übrigen Portionen wurde zusätzlich 7-OH-Azapropazon (50 und 100 $\mu\text{g/ml}$) zugesetzt.

C. ERGEBNISSE

1. Plasmaproteinbindung von Azapropazon bei gesunden Versuchspersonen

Der freie Anteil von Azapropazon, der im Plasma der 37 gesunden Versuchspersonen ermittelt wurde, ist in Abbildung 1 dargestellt.

Diese Abbildung zeigt, daß innerhalb dieser Gruppe der freie Anteil von 0,25 bis 0,7% variierte, mit der größten Häufigkeit zwischen 0,35 und 0,45 %.

Eine Korrelation der Bindung von Azapropazon war weder mit dem Gesamtproteingehalt der Plasmaproben noch mit deren Albumingehalt nachweisbar (Abb. 2).

2. Bindung von Azapropazon an Humanalbumin

Die Bindung von Azapropazon an Humanalbumin ist in Abbildung 3 anhand einer Darstellung nach SCATCHARD wiedergegeben. Die Bindungskurve läßt sich in zwei Geraden mit unterschiedlicher Steigung zerlegen. Demzufolge ergeben sich 2 Sätze von bindenden Gruppen am Albuminmolekül mit unterschiedlicher Affinität:

Etwa 2 Bindungsstellen mit einer Affinitätskonstanten von $2,7 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ und ca.2 Bindungsstellen mit einer Affinitätskonstanten von $0,15 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$.

Trägt man das spezifische Bindungsvermögen ($\bar{r}$) gegen die freie Konzentration (C_f) auf (Abb. 4), so steigt die Bindungskurve bis zu einem C_f von etwa $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ zunächst steil an und nähert sich mit steigendem C_f dann asymptotisch einem Maximum. Bei einem C_f von $20 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ ergibt sich ein spezifisches Bindungsvermögen von etwa 3,5.

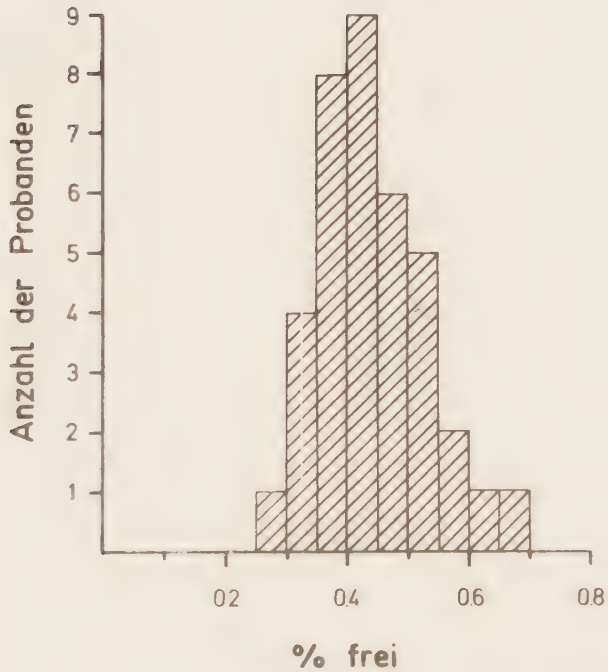


Abb. 1: Häufigkeits-verteilungsdiagramm des freien prozentualen
Anteils von Azapropaton im Plasma von 37 gesunden
Versuchspersonen

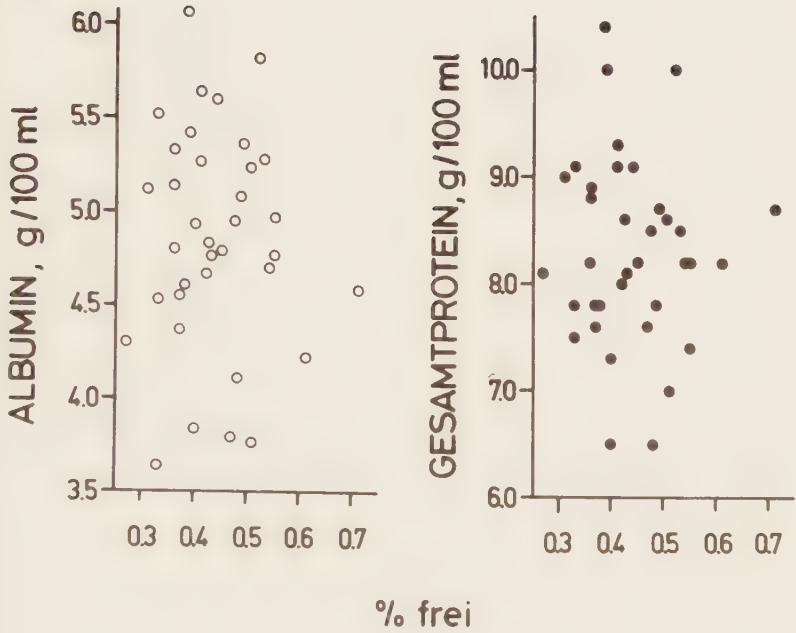


Abb. 2: Abhängigkeit des freien prozentualen Anteils von Azapropazon (Abszisse) von der Albuminkonzentration (linke Ordinate) und der Gesamtproteinkonzentration (rechte Ordinate) im Plasma von 36 gesunden Versuchspersonen.

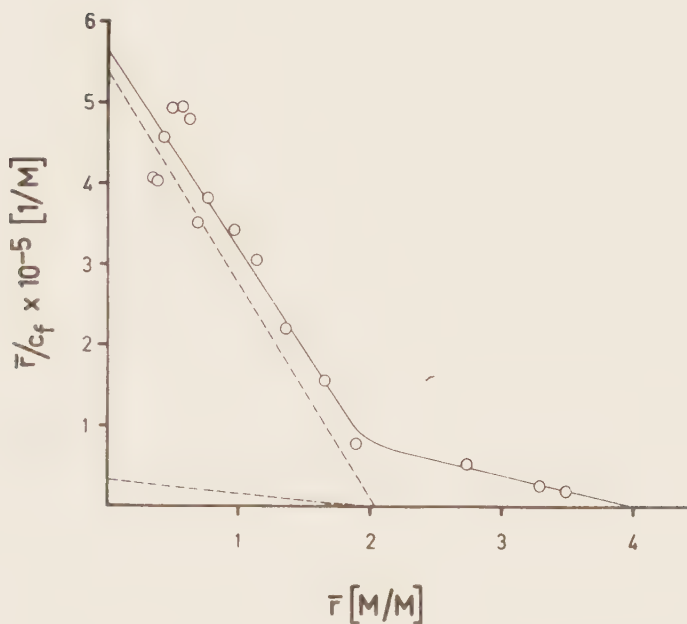


Abb. 3: Bindungsvermögen einer Humanalbuminlösung für Azapropazon.

Abhängigkeit des Quotienten $\bar{r}/c_f$ (Ordinate) von dem spezifischen Bindungsvermögen $\bar{r}$ (Abszisse).

Darstellung nach SCATCHARD, 1949.

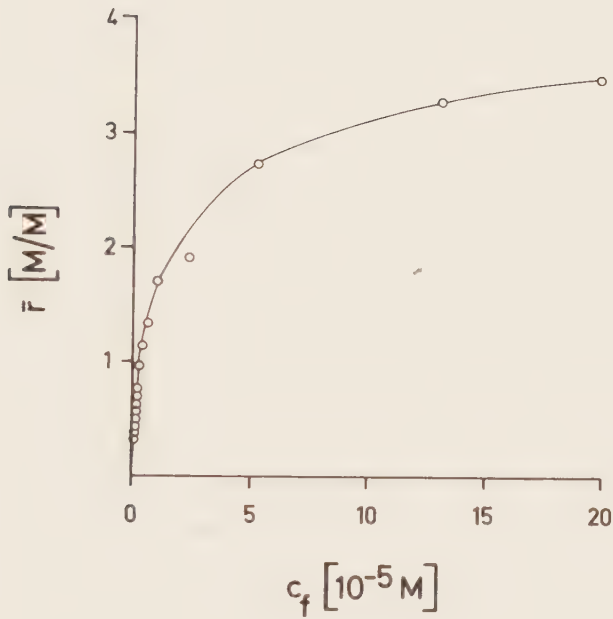


Abb. 4: Bindungsvermögen einer Humanalbuminlösung für Azapropazon.
Abhängigkeit des spezifischen Bindungsvermögens $\bar{r}$ (Ordinate)
von der Konzentration an freiem Azapropazon (Abszisse).

3. Einfluß der Azapropazonkonzentration und Plasmaverdünnung auf die Bindung von Azapropazon

Zu diesem Zwecke wurden zunächst steigende Azapropazonkonzentrationen dem Plasma einer gesunden Versuchsperson zugesetzt. Bei einer Azapropazonkonzentration von 50 µg/ml ergab sich ein freier Anteil von 0,66%, bei einer Konzentration von 100 µg/ml ein freier Anteil von 0,70% und bei einer Azapropazongesamtkonzentration von 200 µg/ml ein freier Anteil von 0,99%.

Den Einfluß einer Plasmaverdünnung auf die Bindung von Azapropazon zeigt Abbildung 5. Bei geringer Plasmaverdünnung (25 %) war eine Bindungsänderung kaum nachweisbar. Bei weiterer Verdünnung stieg dann der freie Anteil stark an.

4. Einfluß von 7-OH-Azapropazon auf die Bindung von ¹⁴C-Azapropazon

Der Hauptmetabolit von Azapropazon (7-OH-Azapropazon) führte bei allen 3 Probanden zu einer konzentrationsabhängigen Zunahme des freien Anteils von Azapropazon (Tabelle 2).

5. Einfluß von Nieren- und Lebererkrankungen auf die Bindung von Azapropazon

Abbildung 6 zeigt, daß sowohl Patienten mit Nieren- als auch mit Lebererkrankungen eine stark herabgesetzte Plasmaproteinbindung von Azapropazon aufweisen. Es wurden hier maximal freie Anteile von ca. 9% (Nierener-

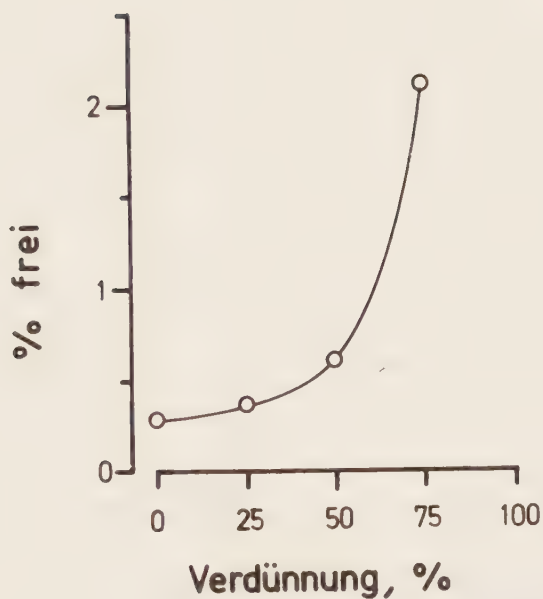


Abb. 5: Der Einfluß einer Verdünnung des Plasmas mit Phosphatpufferlösung (pH 7.4) auf das Bindungsvermögen für Azapropazon. Abhängigkeit des freien prozentualen Anteils (Ordinate) von der Plasmaverdünnung (Abszisse). Die Ergebnisse wurden durch Verdünnung des Plasmas einer gesunden Versuchsperson gewonnen.

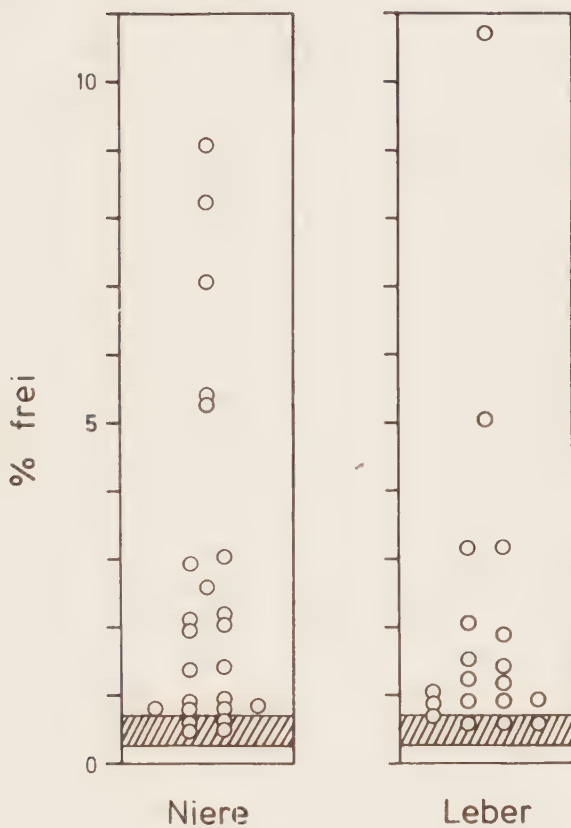


Abb. 6: Freier Anteil von Azapropazon im Plasma von Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen. Die schraffierten Flächen kennzeichnen den bei 37 gesunden Probanden ermittelten Bereich.

krankungen) und 11% (Lebererkrankungen) ermittelt. Die Mehrzahl der erkrankten Patienten wies eine herabgesetzte Bindung auf, während nur wenige Patienten einen freien Anteil aufwiesen, der in den bei gesunden Probanden ermittelten Bereich (0,25 - 0,7%) fällt.

Innerhalb beider Krankheitsgruppen wiesen die einzelnen Patienten starke Unterschiede im freien Anteil von Azapropazon im Plasma auf.

Das Ausmaß der Bindungsänderung von Azapropazon bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigte keine Korrelation mit laborchemischen Parametern (Albumin, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure) (Tabelle 3).

Auch bei den Patienten mit Lebererkrankungen fand sich keine Beziehung zwischen freiem Anteil einerseits und Albuminkonzentration, SGOT, γ -GT und alkalischer Phosphatase andererseits (Tab. 4).

Dagegen ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Gesamtbilirubinkonzentration im Plasma und dem Ausmaß der Albuminbindung (Tab. 4). Mit steigender Bilirubinkonzentration im Plasma nahm auch der freie Anteil von Azapropazon im Plasma zu (Abb. 7).

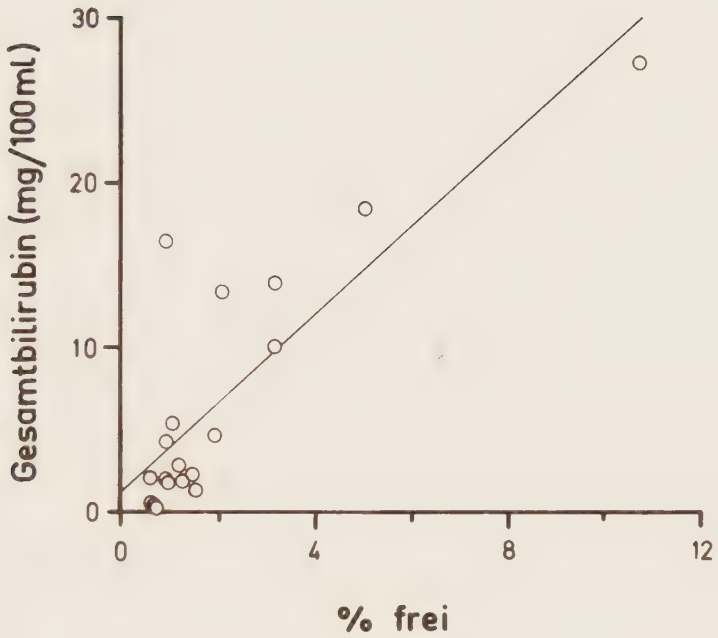


Abb. 7: Abhängigkeit des freien prozentualen Anteils von Azapropazon im Plasma von Patienten mit Leberfunktionsstörungen (Abszisse) von der Gesamtbilirubinkonzentration im Plasma (Ordinate). Vergleiche hierzu Tabelle 2.

D. DISKUSSION

Die Ergebnisse zeigen, daß das Antirheumatikum Azapropazon eine große Affinität zu den Plasmaproteinen besitzt. So wurde im Plasma gesunder Versuchspersonen ein freier Anteil von nur etwa 0,25 bis 0,7 % ermittelt. Für diese hohe Plasmaproteinbindung dürfte in erster Linie die große Affinität von Azapropazon zum Albuminmolekül verantwortlich sein.

Wenn die Bindungsergebnisse von Azapropazon an Humanalbumin nach SCATCHARD (1949) ausgewertet werden, so finden sich etwa 2 Bindungsstellen mit einer Assoziationskonstanten K_1 von etwa $2,7 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$. Diese Affinitätskonstante entspricht etwa derjenigen, die für andere hoch an Albumin gebundene Pharmaka, wie z.B. orale Antikoagulantien (MAIS et al., 1974; HÜTHWOHL und JÄHNCHEN, 1972) und Phenylbutazon (ROSEN, 1970) ermittelt wurde. Neben diesen Bindungsstellen mit hoher Affinität besitzt das Albuminmolekül 2 weitere Bindungsstellen mit geringerer Affinität (Assoziationskonstante K_2 von ca. $0,15 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$).

Mit steigender freier Konzentration (C_f) von Azapropazon nähert sich die Bindung an Albumin einem Sättigungszustand (Abb. 4). Dieser ist annähernd erreicht, wenn die freie Konzentration einen Wert von etwa $5 \times 10^{-5} \text{ M}$ überschreitet.

Da unter therapeutischen Bedingungen die steady-state Plasmakonzentration von Azapropazon etwa bei $2,5 \times 10^{-4} \text{ M}$ liegt (GEISSLER et al., 1977), dürfte dieser Bereich bei Patienten mit normalem Albumingehalt nicht erreicht werden (so wurde bei einer Albuminkonzentration zwischen 3 und 4 g/100 ml eine freie Konzentration von $0,12$ bis $0,15 \times 10^{-5} \text{ M}$ ermittelt).

Eine solche Sättigung könnte aber bei Patienten mit reduzierter Albuminkonzentration erreicht werden (so wurde bei einer Albuminkonzentration von etwa 1 g/ 100 ml eine freie Konzentration von 1×10^{-5} M ermittelt) oder bei Patienten mit reduzierter Albuminbindungskapazität.

Eine solche Sättigung könnte dann auch Konsequenzen hinsichtlich der Eliminationsgeschwindigkeit von Azapropazon nach sich ziehen. Für Phenylbutazon wurde so z.B. gezeigt, daß bei niedrigen Dosen eine proportionale Beziehung zwischen Dosis und steady-state Konzentration im Plasma besteht. Eine Erhöhung der Dosis über 800 mg Phenylbutazon täglich hinaus führt dagegen nur noch zu einer geringgradigen Zunahme der steady-state Plasmakonzentration (BURNS et al., 1953). Sättigung der Plasmaproteinbindung mit subsequenter schnellerer Elimination der erhöhten freien Konzentration wird hierfür verantwortlich gemacht.

Es ist bekannt, daß Erkrankungen der Eliminationsorgane (Leber, Nieren) die Proteinbindung von Pharmaka beeinflussen können. So wurde bei Leberfunktionsstörungen unter anderem eine verminderte Plasmaproteinbindung von Diazepam (KLOTZ et al., 1975), Tolbutamid (THIESSEN et al., 1976; ROWLAND et al., 1976; HELD et al., 1973), Phenylbutazon (WALLACE und BRODIE, 1976; HELD et al., 1973), Phenytoin (AFFRIME und REIDENBERG, 1975; OLSEN et al., 1975) Thiopental (GHONEIM und PANDYA, 1975) und von Quinidin (AFFRIME und REIDENBERG, 1975) gemessen.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion fand sich eine gegenüber gesunden Personen herabgesetzte Bindung z.B. von Sulfonamiden (SCHOLTAN, 1961; BÜTTNER et al., 1964; ANDREASEN, 1973), Phenytoin (ODAR-CEDERLOF et al., 1970; REIDENBERG et al., 1971; SHOEMAN und AZARNOFF, 1972; EHRNEBO

und ODAR-CEDERLOF, 1975), Clofibrat (BRIDGMAN et al., 1972), Salicylate (FARRELL et al., 1972; LOWENTHAL et al., 1974), Phenobarbital (FARRELL et al., 1972), Thiopental und Phenylbutazon (ANDREASEN, 1973), Diazoxid (O'MALLEY et al., 1975), Valproinsäure (GUGLER und MÜLLER, 1978).

Insbesondere handelt es sich hierbei um saure, hoch an Plasmaproteine gebundene Pharmaka. Das trifft auch für das Zwitterion Azapropazon zu und ist in Abbildung 6 dargestellt. Sowohl bei Patienten mit Leber- als auch mit Nierenerkrankungen wurde eine z.T. beträchtliche Reduktion der Plasmaproteinbindung beobachtet. Die Abnahme der Bindung bei diesen Erkrankungen konnte nicht mit den beträchtlichen Unterschieden in den Albuminkonzentrationen (bei Lebererkrankungen wurden Albuminkonzentrationen zwischen 2,6 und 5,4 g/100 ml und bei Nierenerkrankungen zwischen 2,5 und 4,8 g/100 ml gemessen) in Zusammenhang gebracht werden.

Dieser Befund ist verständlich, denn auch eine 50%ige Verdünnung des Plasmas gesunder Probanden mit Phosphatpuffer hatte nur einen geringen Anstieg des freien Anteils zu Folge (Abb. 5). Somit müssen andere Faktoren für die Bindungsänderung bei Leber- und Nierenerkrankungen verantwortlich sein. Überraschenderweise scheint die Reduktion der Bindung bei Nierenerkrankungen nicht von dem Grad der Einschränkung der Nierenfunktion (wenn als Schweregrad der Nierenfunktionsstörung das Serumkreatinin zugrunde gelegt wird) abhängig zu sein (Tab. 3). Dieser Befund ist in Übereinstimmung mit Ergebnissen, die für Thiopental (GHONEIM et al., 1975) und Sulfadiazin (BOOBIS, 1977) beschrieben wurden. Demgegenüber war eine solche

Korrelation zwischen Serumkreatinin und Reduktion der Bindung für Diazoxid (O'MALLEY, 1975), Valproinsäure (GUGLER und MÜLLER, 1978) und Phenytoin (REIDENBERG, 1971) nachweisbar.

Folgende weitere Faktoren wären zu diskutieren, die für die herabgesetzte Bindungsfähigkeit bei Nierenerkrankungen in Frage kommen könnten:

1. Einmal könnten krankheitsbedingte endogene Substanzen im Plasma kumulieren, die die Bindung von Azapropazon hemmen. Solche endogenen Bindungshemmer werden angenommen, die genaue Natur dieser Hemmstoffe ist nicht bekannt (SJÖHOLM et al., 1976). Diese Annahme beruht auf Befunden, wonach Peritonealdialyse oder eine erfolgreich durchgeführte Nierentransplantation die Bindungsanomalien von Phenytoin (ODAR-CEDERLOF, 1977), und Warfarin (SJÖHOLM et al., 1976) wieder normalisierte. Dem Harnstoff und der Harnsäure im Serum dürfte für die herabgesetzte Bindung von Azapropazon keine Bedeutung zukommen (Tab. 3), obwohl gezeigt wurde, daß eine herabgesetzte Proteinbindung mit einer Erhöhung dieser Werte korreliert sein kann (FABRE und BALANT, 1976; STORSTEIN, 1976; BOOBIS, 1977).

2. Die Albuminstruktur könnte bei Nierenerkrankungen in der Weise verändert sein, daß hieraus eine Abnahme der Bindungskapazität resultiert. Untersuchungen an gereinigtem normalem und urämischem Serum haben Unterschiede in der Aminosäurezusammensetzung des Albumins ergeben. Hierauf wurde z.B. die reduzierte Bindung von Sulfadiazin zurückgeführt (BOOBIS, 1977).

3. Azapropazon wird bei gesunden Versuchspersonen zu etwa 50% renal unverändert eliminiert, der übrige Dosisanteil wird metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist das 7-OH-Azapropazon. Bei Niereninsuffizienz könnte dieser Metabolit kumulieren und mit unverändertem Azapropazon um Bindungsplätze am Albuminmolekül konkurrieren. Daher wurde der Einfluß von 7-OH-Azapropazon auf die Bindung von unveränderter Substanz untersucht. Die Ergebnisse zeigen, daß hohe Metabolitkonzentrationen die Bindung von Azapropazon zwar herabsetzen, aber nicht zu einem solchen Ausmaß, daß die z.T. drastischen Bindungsänderungen bei dieser Erkrankung ausschließlich mit einer solchen Interferenz zu erklären wären.

Somit bleibt die Ursache dieser Bindungsänderungen weitgehend ungeklärt. Der hauptsächliche Faktor, der für die reduzierte Bindungskapazität des Plasmas bei chronischer Leberinsuffizienz verantwortlich gemacht wird, ist die Hypoalbuminämie (TILLEMENT et al., 1978). In diesen Untersuchungen fand sich aber hierfür kein Hinweis (Tab. 4). Andererseits ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Gesamtbilirubingehalt im Plasma (Tab. 4, Abb. 7). Es ist bekannt, daß Bilirubin eine hohe Affinität zum Albuminmolekül besitzt (ODELL, 1973) und weiterhin, daß Pharmaka wie z.B. Diphenylhydantoin (HOOPER et al., 1974; AFFRIME und REIDENBERG, 1975) und Warfarin (WINGARD et al., 1975) von Bilirubin aus ihrer Albuminbindung verdrängt werden. Alle anderen biochemischen Parameter, die bei den leberkranken Patienten untersucht wurden (Tab. 4), ergaben keine Korrelation mit der Albuminbindung von Azapropazon. Obwohl eine solche statistisch gesicherte Korrelation mit der Bilirubinkonzentration

im Plasma gefunden wurde, muß offen bleiben, ob die erniedrigte Bindung von Azapropazon bei Lebererkrankungen ausschließlich hierauf zurückzuführen ist.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß Azapropazon eine hohe Affinität zu den Plasmaproteinen besitzt und daß sowohl Nieren- als auch Lebererkrankungen zu einer beträchtlichen Reduktion der Plasmaproteinbindung führen. Welche Konsequenzen sich hieraus für die Dosierung von Azapropazon bei Nieren- und Lebererkrankungen ergeben wird wesentlich davon abhängen, ob und zu welchem Ausmaß die Herabsetzung der Proteinbindung gleichzeitig mit einer Einschränkung der Eliminationskapazität der Ausscheidungsorgane für Azapropazon vergesellschaftet ist, d.h. inwieweit die Erhöhung des freien Anteils im Plasma eine kompensatorische Zunahme der Clearance der freien Substanz nach sich zieht.

Die Klärung dieser Frage muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Tabelle 1: Alter, Geschlecht, klinische Diagnose und Medikation

- A. Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
- B. Patienten mit Leberfunktionsstörungen
- C. Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen

A.	Patient	Alter	Geschlecht	Diagnose	Medikamente
	G.R.	51	m	Chron. Niereninsuffizienz Progr. Muskeldystrophie Herzinsuffizienz	Furosemid Acetyl-Digoxin, Nitroglycerin Spironolacton, Butizid, Cimetidin
	K.Ge.	41	w	Chron. Niereninsuffizienz Essentielle Hypertonie	Atenolol, Dihydralazin-Sulfat, Chlorthalidon, Allopurinol
	P.H.	71	m	Chron. Niereninsuffizienz Herzinsuffizienz Diabetes mellitus	Furosemid, Bromazepam, Oxychinidin, Acetyl-Digoxin
	J.D.	55	w	Chron. Niereninsuffizienz Brescia-Cimino-Shunt	Phenprocoumon, Aluminiumhydroxid Gentamycin, Bisacodyl, Allopurinol
	U.B.	17	m	Akutes Nierenversagen bei interstitieller Nephritis	Propicillin-Kalium, Aluminiumhydroxid
	K.J.	49	m	Chron. Niereninsuffizienz Arthritis urica	Ampicillin - Trihydrat, Propranolol Aluminiumhydroxid
	E.F.	56	w	Chron. Niereninsuffizienz Herzinsuffizienz Hämodialyse	Fe(II) Sulfat, Digitoxin

Fortsetzung Tabelle 1 A:

Patient	Alter	Geschlecht	Diagnose	Medikamente
H.M.	53	m	Chron. Niereninsuffizienz Allg. Arteriosklerose	Aluminiumhydroxid, Thrimethoprim, Sulfamethoxazol, Methanthe linbromid
A.P.	69	m	Chron. Niereninsuffizienz	Glisoxepid, Heparin
A.Sch.	31	w	Chron. Niereninsuffizienz Hypertonie	Propranolol, Allopurinol, Fe(II)Sulfat, Furosemid
B.R.	61	m	Plasmozytom	Cyproheptadin-HCL, Tilidin, Aluminium- hydroxid, Elektrolyte, Indometacin, Cyclophosphamid
F.R.	71	m	Chron. Niereninsuffizienz Renale Anaemie	Doxycyclin, Bromhexin-HCl, Furosemid Hexacaliumhexanatriumheptacitrat Hydrat Komplex, Acetyl Digoxin
K.W.	38	m	Chron. Niereninsuffizienz Hämodialyse	Bromhexin-HCL, Furosemid, Metyldopa, Na Cl, Aluminiumhydroxid, Allopurinol, Calcium
W.G.	36	m	Chron. Niereninsuffizienz Hypertonie Hämodialyse	Aluminiumhydroxid, L-Histidin, Nitro- glycerin, Ampicillin Trihydrat, Gentamycin, Laevulose
K.Gr.	67	w	Chron. Niereninsuffizienz Pyelonephritis Herzinsuffizienz Diabetes mellitus	Acetyl Digoxin, Aluminiumhydroxid, Chinidinbifumat, Elektrolyte, Scopolamin, Novamin-Sulfon, Diazepam

Patient	Alter	Geschlecht	Diagnose	Medikamente
C.J.	46	m	Zystenniere Zustand nach Nephrektomie (einseitig)	Metyldopa, Furosemid, Fe(II) Sulfat, Aluminiumhydroxid, Calcium, Propranolol, Phenolphthalein
E.M.	75	w	Chron. Niereninsuffizienz Hypertonie Allg. Arteriosklerose	Digoxin, Hexobarbital, Na-Lactat, Calcium
P.F.	48	m	Chron. Niereninsuffizienz Hypertonie	Acetyl-Digoxin, Metyldopa, Clonidin, Dihydralazin-Sulfat, Fe(II) Sulfat, Vit. C, Aluminiumhydroxid, Laevulose
W.Sch.	60	m	Chron. Niereninsuffizienz a. Pankreatitis	Bronhexin-HCl, Cimetidin, Azlocillin, Tobramycin, Acecarbromal, Guafloesin, Diazepam, Fentanyl, Digitoxin, Elektrolyte, Glucose
A.S.	58	m	Chron. Niereninsuffizienz Anaemie Herzinsuffizienz	Reserpin - Dihydralazin - Sulfat, Fe ⁺⁺ , Vit. C, Na ₂ CO ₃ , Calcium, Digitoxin
M.S.	68	m	Akutes Nierenversagen	Bronhexin-HCl, Azlocillin, Metoclopramid Dihydralazin-Sulfat, Propranolol, Digitoxin Heparin, Elektrolyte, Aminosäuren
O.H.	32	m	Chron. Niereninsuffizienz Hämodialyse Renale Anaemie	Aluminiumhydroxid, Fe(II) Sulfat, Vit. C, L-Histidin, Doxycyclin

Patient	Alter	Geschlecht	Diagnose	Medikamente
W.M.	70	m	Chron. Niereninsuffizienz Herzinsuffizienz	Gentamycin, Cimetidin, Digitoxin, Isosorbiddinitrat, Fe(II)Sulfat, Vit. C Propranolol, Mucilago
W.S.	76	m	Chron. Niereninsuffizienz Herzinsuffizienz	Digitoxin, Furosemid, Allopurinol, Aluminiumhydroxid
B. W.G.	65	m	Leberzirrhose Dekomp. Herzinsuffizienz Niereninsuffizienz	Theophyllin, Acetylendiamin, Isosor- biddinitrat, Acetyl-Digoxin, Spirono- lacton-Butizid, Metoclopramid, Magnesium Aluminium Silikat-Hydrat
E.G.	67	m	Leberzirrhose Chron. aktive Hepatitis	Cortison
M.J.	27	w	Leberzirrhose Oesophagusvarizen	Magnesium Aluminium Silikat-Hydrat
P.B.	60	m	Alkoholttox. Leberschädigung Herzinsuffizienz	Ampicillin, Acetyl-Digoxin, Chlorthalidon, Allopurinol
H.H.	50	m	Leberzirrhose Pericarditis	Chinidinbilsulfat, Acetyl-Digoxin
J.V.	31	m	Leberzirrhose	Chlorthalidon, Vit. K ₁ , Aktivkohle

Fortsetzung Tabelle 1 B:

Patient	Alter	Geschlecht	Diagnose	Medikamente
G.H.	38	w	Leberzirrhose Cholelithiasis Diabetes mellitus	Spironolacton-Butizid, Clomethiazol, Paramomycin, Vit. K Trimethoprim + Sulfamethoxazol
E.H.	62	w	Leberzirrhose, Koma hepaticum, hepatische Enzephalopathie Nicht lokalisierte Tumor	Paramomycin, Lactulose, Spironolacton- Butizid, Bromhexin-HCl
P.S.	39	m	Cholestatischer Ikterus Mirozzi Syndrom Hydronephrose rechts Nierenstein	Laevulose, Novaminsulfon
B.J.	31	m	Leberkoma Leberzirrhose Portale Hypertension Ulcera duodeni	Paramomycin, Lactulose, Spironolacton- Butizid, Dimethicon, Scopolamin, Pentazocin
M.N.	49	w	Leberzirrhose Portale Hypertension	Spironolacton-Butizid, Clomethiazol
R.S.	66	w	Praekoma, Leberzirrhose, Portocaval Shunt Diabetes mellitus Hypertonie	Paramomycin, Lactulose, Digitoxin Spironolacton-Butizid
A.R.	36	m	Leberzirrhose	Furosemid, Clomethiazol, KCl, Spironolacton, Bromhexin-HCl

Patient	Alter	Geschlecht	Diagnose	Medikamente
E.F.	57	m	Leberzirrhose Hepatische Enzephalopathie Hypersplenie-Syndrom Diabetes mellitus	Chlorthalidon, Lactulose, Insulin, Clamethiazol, KCl
J.W.	57	m	Leberzirrhose Koma hepaticum	Digitoxin, Lactulose, Clamethiazol Spironolacton-Butizid, Chlorthalidon
H.K.	58		Chron. aktive Hepatitis	Spironolacton-Butizid, Dimethicon, Lactulose, Vit. B Komplex, Calcium Aluminiumhydroxid, Magnesiumhydroxid
G.P.	26	m	Leberzirrhose Portale Hypertension	Peromomycinsulfat, Lactulose, Dimethylpolysiloxan, Aluminiumhydroxid Kaliumcitraat, Vit. K ₁
W.D.	37	m	Leberzirrhose Portale Hypertonie	Spironolacton-Butizid, Vit. K ₁ , Furosemid, KCl, Lactulose
H.B.	49	m	Koma hepaticum Leberzirrhose Niereninsuffizienz	Spironolacton-Butizid, Clamethiazol Paromomycin, Vit. K ₁

Tabelle 1 C:

Patient	Alter	Geschlecht	Diagnose	Medikamente
J.T.	52	m	Leberzirrhose portale Hypertension	Spironolacton-Butizid, Furosemid, Magnesium-Aluminium-Silikat-Hydrat, Cimetidin, Scopolamin, HSA, Etacrynsäure
K.E.	62	m	Leberzirrhose	Spironolacton-Butizid, Paromomycin, Lactulose, Furosemid

Tabelle 2: Der Einfluß von 7-OH-Azapropazon auf den freien Anteil von Azapropazon im Plasma
von 3 gesunden Probanden

Azapropazon $\mu\text{g/ml}$	7-OH-Azapropazon $\mu\text{g/ml}$	freier Anteil (%) im Plasma		
		Proband I	Proband II	Proband III
75	-	0,35	0,45	0,35
75	50	0,47	0,61	0,44
75	100	0,59	0,68	0,65

Tabelle 3: Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: Plasmaproteinbindung und biochemische Parameter

Name	freier Anteil (%)	Albumin (g/100 ml)	Kreatinin (mg/100 ml)	Harnstoff (mg/100 ml)	Harnsäure (mg/100 ml)	Bilirubin (mg/100 ml)
G.R.	0,46	4,8	2,3	90	10,4	0,4
K.Ge.	0,48	3,1	3,2	133	8,3	0,8
P.H.	0,59	3,7	5,1	116	7,0	0,6
J.D.	0,62	3,7	6,8	139	9,9	-
U.B.	0,78	3,8	2,1	58	5,8	-
K.J.	0,78	3,4	7,0	111	3,5	0,4
E.F.	0,80	3,9	8,3	71	3,7	0,7
H.M.	0,84	2,6	7,2	86	6,5	-
A.P.	0,89	3,4	1,5	75	7,7	0,9
A.Sch.	0,93	4,4	5,2	103	4,6	1,5
B.R.	1,39	3,6	10,6	135	6,4	-
P.F.	1,41	3,6	9,4	131	5,8	0,7
W.Sch.	1,95	3,0	3,8	120	4,7	1,0
A.S.	2,03	4,5	5,2	86	4,5	-
M.S.	2,13	2,5	5,3	73	6,3	0,6
O.H.	2,19	4,0	14,8	146	6,8	0,3
W.M.	2,58	2,8	10,0	148	6,0	-
W.S.	2,93	3,2	8,9	240	4,6	0,3
F.R.	3,02	3,6	9,5	-	-	-
K.W.	5,25	3,3	12,0	-	-	-
W.G.	5,40	2,8	11,0	201	5,3	1,2
K.Gr.	7,06	2,5	5,0	163	3,8	0,5
C.J.	8,23	2,5	12,7	161	6,0	0,4
E.M.	9,06	3,9	4,8	89	-	-
Korrelation (freier Anteil-Parameter)		r = 0,37	r = 0,33	r = 0,37	r = 0,33	r = 0,15

Tabelle 4: Patienten mit Leberfunktionsstörungen: Plasmaproteinbindung und biochemische Parameter

Patient	freier Anteil (%)	Albumin (g/100ml)	SGOT (U/l)	γ -GT (U/l)	alk. Phosph. (U/l)	Bilirubin (mg/100ml)	Quick (%)	Kreatinin (mg/100ml)	NH ₃
W.G.	0,59	3,88	27	117	232	2,1	50	1,5	-
E.G.	0,59	4,25	22	76	88	0,6	90	1,0	50
M.J.	0,60	3,83	18	23	199	0,5	60	1,0	133
P.B.	0,68	3,48	28	50	90	0,2	83	1,0	-
H.H.	0,88	3,26	300	45	263	2,0	67	0,8	63
J.V.	0,92	2,56	73	189	381	4,3	45	0,9	79
G.H.	0,92	3,56	71	222	242	16,5	45	0,9	179
E.H.	0,94	3,50	15	14	118	1,8	71	0,8	154
P.S.	1,04	4,14	41	227	1692	5,4	69	1,4	-
B.J.	1,18	2,71	136	59	232	2,9	55	0,9	99
M.N.	1,24	3,59	49	156	245	1,9	34	0,7	-
R.S.	1,44	3,06	36	39	267	2,3	93	1,4	297
A.R.	1,53	2,97	16	53	233	1,4	65	0,8	35
E.F.	1,89	2,88	38	98	285	4,7	56	0,9	176
J.W.	2,05	3,71	68	36	277	13,4	58	1,0	126
H.K.	3,16	3,49	50	48	204	10,0	63	1,5	62
G.P.	3,17	5,39	-	-	-	13,9	36	1,3	127
W.D.	5,05	2,89	88	150	291	18,4	48	1,2	149
H.B.	10,72	3,29	133	66	183	27,3	37	1,3	113
Korrelation (freier Anteil-Parameter)		r = 0,06	r = 0,23	r = 0,06	r = 0,09	r = 0,84 p < 0,01	r = 0,42	r = 0,35	r = 0,00
Leber- und Nierenfunktionsstörung									
J.T.	5,50	2,43	105	64	250	4,4	39	3,2	261
K.E.	7,52	2,29	44	12	153	26,9	20	9,8	132

E. ZUSAMMENFASSUNG

Die Plasmaproteinbindung von Azapropazon wurde bei freiwilligen gesunden Versuchspersonen sowie bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen untersucht. Darüberhinaus wurde die Bindung von Azapropazon an reinem Humanalbumin charakterisiert. Der freie Anteil von Azapropazon im Plasma gesunder Versuchspersonen variierte zwischen 0,25 und 0,7%. Für die meisten Probanden lag der freie Anteil bei etwa 0,4%.

Die Unterschiede in der Bindung konnten weder auf einen unterschiedlichen Gesamtproteingehalt noch auf einen unterschiedlichen Albumingehalt zurückgeführt werden.

Die Untersuchung der Bindung an reinem Humanalbumin ergab, daß Azapropazon 2 Bindungsstellen mit hoher Affinität (Assoziationskonstante $K_1 = 2,7 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ und 2 Bindungsstellen mit niedrigerer Affinität ($K_2 = 0,15 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$) am Albuminmolekül besitzt.

Sowohl Patienten mit Leber- als auch mit Nierenfunktionsstörungen zeigten eine z.T. beträchtliche Reduktion der Plasmaproteinbindung von Azapropazon. Hier fanden sich freie Anteile bis zu etwa 11%.

Bei Nierenerkrankungen fand sich keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Bindungsreduktion und dem Albumingehalt im Plasma und auch keine Korrelation mit dem Grad der Nierenfunktionsstörung (beurteilt an Hand der Erhöhung der Plasmakreatininwerte).

Bei Leberfunktionsstörungen fand sich eine statistisch signifikante positive Korrelation mit dem Gehalt von Gesamtbilirubin im Plasma. Dagegen war für alle anderen untersuchten biochemischen Parameter (Albumin, Leberenzyme,

Quick-Wert) eine solche Korrelation nicht nachweisbar.

Die Ergebnisse zeigen, daß Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion eine herabgesetzte Bindung von Azapropazon im Plasma aufweisen.

Die Konsequenzen, die sich hieraus für die Therapie mit Azapropazon ergeben, lassen sich auf Grund der vorliegenden Untersuchungen nicht mit Sicherheit abschätzen. Diese werden wesentlich davon abhängen, inwieweit diese Bindungsabnahme mit einer kompensatorisch schnelleren Ausscheidung der erhöhten freien Konzentration einhergeht.

Eine erhöhte therapeutische Wachsamkeit ist nach dem jetzigen Erkenntnisstand notwendig, wenn Azapropazon Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion verabreicht wird.

F. LITERATURVERZEICHNIS

AFFRIME, M. and REIDENBERG, M.M.:

The protein binding of some drugs in plasma from patients with alcoholic liver disease.

Europ. J. Clin. Pharmacol. 8, 267-269 (1975)

ANDREASEN, F.:

The effect of dialysis on the protein binding of drugs in the plasma of patients with acute renal failure.

Acta Pharmacol. Toxicol. 32, 417-429 (1973)

BLASCHKE, T.F.:

Protein binding and kinetics of drugs in liver diseases.

Pharmacokin. 2, 32-44 (1977)

BOOBIS, S.W.:

Alteration of plasma albumin in relation to decreased drug binding in uremia.

Clin. Pharmacol. Ther. 22, 147-153 (1977)

BRIDGMAN, J.F., ROSEN, S.M. and THORP, J.M.:

Complications during clofibrate treatment of nephrotic syndrome hyperlipoproteinaemia.

Lancet 2, 506-509 (1972)

BRODIE, B.B.:

Displacement of one drug by another from carrier or receptors sites.

Proc. Roy. Soc. Med. 58, 946-955 (1965)

BÜTTNER, H., PORTWICH F., MANZKE, E. und STAUDT, N.:

Pharmakokinetik von Sulfonamiden unter pathologischen Bedingungen.
Klin. Wschr. 42, 103-108 (1964)

BURNS, J.J., ROSE, R.K., CHENKIN, T., GOLDMAN, A.,
SCHULERT, A. and BRODIE, B.B.:

The physiological disposition of phenylbutazone (Butazolidin) in man
and a method for it's estimation in biological material.
J. Pharmacol. exp. Therap. 109, 346-357 (1953)

EHRNEBO, M. and ODAR-CEDERLOF, I.:

Binding of amobarbital, pentobarbital, and diphenylhydantoin to
blood cells and plasma proteins in healthy volunteers and uraemic
patients.
Europ. J. Clin. Pharmacol. 8, 445-453 (1975)

FABRE, J. and BALANT, L.:

Renal failure, drug pharmacokinetics and drug action.
Clin. Pharmacokin. 1, 99-120 (1976)

FARRELL, P.C., GRIB, N.L., FRY, DeL L., POPOVICH, R.P.

BROVIAC, J.W. and BABB, A.L.:

A comparison of in vitro and in vivo solute-protein binding
interactions in normal and uraemic subjects.
Transaction of the Amer. Soc. Artificial Internal Organs
18, 268-276 (1972)

GEISSLER, H.E., MUTSCHLER, E. und FAUST-TINNEFELDT, G.:

Über die Bestimmung von Azapropazon aus Plasma durch direkte
quantitative Dünnschichtchromatographie.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 27, 1713-1715 (1977)

GNONEIM, M.M. and PANDYA, H.:

Plasma protein binding of thiopental in patients with impaired renal or hepatic function.

Anesthesiol. 42, 545-549 (1975)

GUGLER, R., SHOEMAN, D.W., HUFFMAN, D.H., COHLMIA, J.B., and AZARNOFF, D.L.:

Pharmacokinetics of drugs in patients with the nephrotic syndrome.

J. clin. Invest. 55, 1182-1189 (1975)

GUGLER, R. and MÜLLER, G.:

Plasma protein binding of valproic acid in healthy subjects and in patients with renal disease.

Br. J. clin. Pharmac. 5, 441-446 (1978)

HELD, V.H., EISERT, R. und OLDERSHAUSEN, H.F.:

Pharmakokinetik von Glymidine (Glycodiazin) und Tolbutamid bei akuten und chronischen Leberschäden.

Arzneim.-Forsch. 23, 1801-1807 (1973)

HOOPER, W.D., BOCHNER, F., ENDRE, M.J. and TYRER, J.H.:

Plasma protein binding of diphenylhydantoin: effects of sex hormones, renal and hepatic disease.

Clin. Pharmacol. Ther. 15, 276-282 (1974)

HÜTHWOHL, B. and JÄHNCHEN, E.:

Displacement of Phenprocoumon (Marcumar) from albumin by Sulfonylurea compounds, Suramin and loglycamic acid.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 273, 204-212 (1972)

JUSKO, W.J. and GRETCH, M.:

Plasma and tissue protein binding of drugs in pharmacokinetics.

Drug. Metab. Rev. 5, 43-140 (1976)

KLOTZ, U., AVANT, G.R., HOYUMPA, A., SCHENKER, S.
and WILKINSON, G.R.:

The effects of age and liver disease on the disposition and
elimination of diazepam in adult man.

J. Clin. Invest. 55, 347-359 (1975)

LOWENTHAL, D.T., BRIGGS, W.A. and LEVY, G.:

Kinetics of salicylate elimination by anephric patients.

J. Clin. Invest. 54, 1221-1226 (1974)

MAIS, R.F., KERESZTES-NAGY, S., ZAROSLINSKI, J.F. and OESTER, Y.T.:

Interpretation of protein-drug interaction through fraction bound and
relative contribution of secondary sites.

J. Pharm. Sci. 63, 1423-1427 (1974)

MEYER, M.C. and GUTTMAN, D.E.:

The binding of drugs by plasma proteins.

J. Pharm. Sci. 57, 895-913 (1968)

ODAR-CEDERLOF, I., LUNDE, P. and SJÖQVIST, F.:

Abnormal pharmacokinetics of phenytoin in a patient with uraemia.

Lancet 2, 831-832 (1970)

ODAR-CEDERLOF, I.:

Plasma protein binding of Phenytoin and Warfarin in patients
undergoing renal transplantation.

Clin. Pharmacokin. 2, 147-153 (1977)

ODELL, G.B.:

Influence of binding on the toxicity of bilirubin.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 226, 225-237 (1973)

OLSEN, G.D., BENNETT, W.M. and PORTER, G.A.:

Morphine and phenytoin binding to plasma proteins in renal and hepatic failure.

Clin. Pharmacol. Ther. 17, 677-684 (1975)

O'MALLEY, K., VELASCO, M., PRUITT, A.W. and McNEEY, J.L.:

Decreased plasma protein binding of diazoxide in uremia.

Clin. Pharmacol. Ther. 18, 53-58 (1975)

PENNOCK, B.E.:

A calculator for finding binding parameters from a Scatchard plot.

Analytical Biochem. 56, 306-309 (1973)

RANE, A., LUNDE, P.K.M., JALLING, B., YAFFE, S.J.,

and SJÖQVIST, F.:

Plasma protein binding of diphenylhydantoin in normal and hyperbilirubinemic infants.

J. Pediatr. 78, 877-882 (1971)

REIDENBERG, M.M., ODAR-CEDERLOF, I., von BAHR, C.,

BORGA, O. and SJÖQVIST, F.:

Protein binding of diphenylhydantoin and desmethylinipramine in plasma from patients with poor renal function.

New Engl. J. Med. 285, 264-267 (1971)

REIDENBERG, M.M.:

The binding of drugs to plasma proteins from patients with poor renal function.

Clin. Pharmacokin. 1, 121-125 (1976)

ROSEN, A.:

The measurement of binding constants using circular dichroism binding of phenylbutazone and oxyphenylbutazone.

Biochem. Pharmacol. 19, 2075-2081 (1970)

ROWLAND, M., BLASCHKE, T.F., MEFFIN, P.J. and WILLIAMS, R.L.:

Pharmacokinetics in disease states modifying hepatic and metabolic function. L.Z. Benet, Ed. Effect of Disease States on Drug Pharmacokinetics, p. 53-74.

(American Pharmaceutical Association. Acad. Pharm. Sci.

Washington, D.C. 1976)

SCATCHARD, G.:

The attractions of proteins for small molecules and ions.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 51, 660-672 (1949)

SCHOLTAN, W.:

Die Bindung der Langzeit-Sulfonamide an die Eiweißkörper des Serums.

2. Mitteilung. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 11, 707-720 (1961)

SHOEMAN, D.W. and AZARNOFF, D.L.:

The alteration of plasma proteins in uremia as reflected in their ability to bind digitoxin and diphenylhydantoin.

Pharmacology 7, 169-177 (1972)

SJÖHOLM, I., KOBER, A., ODAR-CEDERLOF, I. and BORGA, O.:

Protein binding of drugs in uremic and normal serum. The role of endogenous binding inhibitors.

Biochem. Pharmacol. 25, 1205-1213 (1976)

STORSTEIN, L.:

Studies on digoxin. I. The influence of hepatic and renal function, haematocrit, and drug concentration on the tissue protein binding of digoxin and digoxin.

Clini. Pharmacol. Ther. 20, 6-14 (1976)

THOMPSON, J. J., THOMPSON, J. M., DILLON, P. and JOHNSON, R.

Plasma protein binding of diazepam and tolbutamide in chronic alcoholics.

J. Clin. Pharmacol. 16, 345-351 (1976)

TILLEMENT, J.P., LHOSTE, F. and GIUDICELLI, J.F.:

Diseases and drug protein binding.

Clin. Pharmacokin. 3, 144-154 (1978)

VALLNER, J.J.:

Binding of drugs by albumin and plasma protein.

J. Pharm. Sci. 66, 447-455 (1977)

WALLACE, S. and BRODIE, M.J.:

Decreased drug binding in serum from patients with chronic hepatic disease.

Eurp. J. Clin. Pharmacol. 9, 429-432 (1976)

WINGARD, L.B., SVEIN ØIE, JR. and LEVY, G.:

Effect of bilirubin on the distribution, elimination and anticoagulant action of dicumarol in Gunn rats.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 148, 397-401 (1975)

Lebenslauf

Am 30.12.1950 wurde ich als Sohn der Zahnärzte Dr. Max-Dietrich Blanck und Dr. Fredegunde Blanck, geborene Klamroth in Berlin geboren.

Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Grundschule in Berlin.

Danach wechselte ich zum Steinbart Gymnasium in Duisburg und 1965 zum Alten-Gymnasium in Bremen, wo ich 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Nach einer halbjährigen Praktikantentätigkeit in einem zahntechnischen Labor in Bremen begann ich Anfang 1970 das Studium der Medizin in Lüttich/Belgien. 1971 erhielt ich einen Studienplatz in Mainz für das Fach Zahnmedizin und legte hier 1975 das Staatsexamen ab. Von Februar 1976 bis April 1977 leistete ich meinen Wehrdienst als Stabsarzt in einer Marinezahnstation ab. Von Mai 1977 bis September 1978 arbeitete ich als Assistent in der Poliklinik für zahnärztliche Chirurgie der Zahn-, Mund- und Kieferklinik Mainz. Im Herbst 1978 leistete ich eine Wehrübung auf einem Marineschiff ab. Seit Februar dieses Jahres arbeite ich als Assistent in einer kieferchirurgischen Praxis in Aschaffenburg.

